

Farmacoterapias actuales y futuras para el tratamiento del autismo

Current and future pharmacotherapy in the treatment of autism

Analia Gabriela Reinés

Instituto de Investigaciones Farmacológicas (NINFA, CONICET-UBA) y Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Junín 956 5to piso (1113) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tabla de contenidos:

Resumen-Summary

Introducción

Tratamientos farmacológicos

actuales Nuevas terapias en estudio

Tratamiento de la causa de la enfermedad: Importancia de la información Conclusiones

Referencias Bibliográficas

Resumen

El autismo es una enfermedad neuropsiquiátrica que se manifiesta antes de los tres años de edad. Forma parte de un conjunto de enfermedades que se agrupan bajo el nombre de trastornos del espectro autista. El trastorno autista se diagnostica por la presencia de al menos tres características que indican: 1. alteraciones en la interacción social; 2. alteraciones en la comunicación; 3. intereses restringidos y patrones de comportamiento estereotipado. El tratamiento de primera línea de los pacientes con autismo es la implementación de una terapia psicosocial y de intervenciones educativas. Generalmente, los pacientes reciben concomitantemente un tratamiento farmacológico para tratar aquellos síntomas que impiden el funcionamiento del individuo y en general complican la implementación de las estrategias educativas y comportamentales de primera línea. En este trabajo analizaremos los fármacos más empleados para el tratamiento de los síntomas que acompañan al trastorno autista y las evidencias disponibles que avalan dicha utilización. Ante la ausencia de medicación destinada al tratamiento de los síntomas que componen el núcleo de la patología, mencionaremos algunas direcciones futuras hacia donde la terapéutica actual está orientando el tratamiento específico de estos trastornos neurológicos.

Palabras Claves

Autismo- Antipsicóticos- Inhibidores Selectivos de la recaptación de serotonina- estimulantes

Summary

Autism is a neuropsychiatric disorder developing in early childhood before the age of three years. It is part of a group of conditions often referred to as "autistic spectrum" disorders. Common features of autistic patients are impairment in several areas of functioning, such as social interaction, communication and the presence of repetitive behaviours and restricted interests. First line treatments for children with autism include psychosocial treatments and educational interventions. Generally, pharmacological medications are concomitantly employed to target specific symptoms that accompany the core of the disease, severely impairing the individual's functioning and often not allowing for "first line" educational and behavioural interventions to take place. In this work, pharmacological agents employed for symptomatic treatments of autistic patients will be reviewed as well as the available evidence that supports their prescription. Since no treatment is currently available for the treatment of the core of this disease, future therapeutic directions will be mentioned in light of the current hypothesis about autism neurobiology.

Key words

Autism- Antipsychotics- Selective Serotonin re-uptake inhibitors- stimulants

Introducción

El autismo es una enfermedad neuropsiquiátrica que se manifiesta en la infancia temprana. Forma parte de un conjunto de desordenes que comúnmente se los conoce como "desordenes del espectro autista". Estas patologías se caracterizan por poseer alteraciones en la interacción social, en la comunicación y por presentar comportamientos repetitivos y áreas de interés restringidas. Frecuentemente, estas características pueden acompañarse de cierto grado de retraso mental. De acuerdo a la cuarta edición del Manual de Diagnóstico y Estadística de la Asociación Americana de Psiquiatría, esta clasificación incluye al autismo, a los síndromes de Rett y Asperger y a otros trastornos del desarrollo que no cumplen completamente con los criterios que definen a los desordenes anteriores, por ejemplo por presentar sintomatología leve o atípica o diferir en cuanto al momento de aparición de los síntomas (1).

El desorden autista se manifiesta tempranamente, antes de los 3 años de edad. Para su diagnóstico el paciente debe presentar alteraciones en tres aspectos: 1. Interacción social; 2. Comunicación; 3. Intereses restringidos y patrones de comportamiento estereotipado. El déficit social se manifiesta como ausencia de interés espontáneo en compartir placer, alteraciones en el empleo de la comunicación no verbal (lenguaje corporal, gestos, contacto visual, expresión facial) para regular la interacción social y fallas para desarrollar relaciones de acuerdo a la edad. Las alteraciones en la comunicación se manifiestan como ausencia o retraso en el lenguaje hablado. También podría aparecer lenguaje estereotipado y repetitivo que carece de intento de comunicación. Si hubiera desarrollado el lenguaje, generalmente se acompaña de falta de interés para iniciar y mantener una conversación. El juego está impedido. El juego imaginativo espontáneo y el juego imitativo social están ausentes o retrasados con respecto a la edad. Los intereses son restringidos y las actividades pueden involucrar una

preocupación acerca de uno o más tópicos, en general anormales en cuanto al foco y/o intensidad de las mismas. También es común la adherencia a rutinas no funcionales y la presencia de movimientos estereotipados.

Considerando su condición de enfermedad inhabilitante crónica y su elevada incidencia (1 en 100), el desorden autista acarrea serias consecuencias socio-económicas. En la actualidad no existen tratamientos efectivos definitivamente establecidos. Sin embargo existe un número elevado de terapéuticas con consenso limitado o empírico y un sin número de tratamientos alternativos sin sustento científico.

Sin embargo, existe consenso acerca de que el tratamiento de primera línea para niños con autismo consiste en la implementación de un tratamiento psicosocial e intervenciones educativas para maximizar la adquisición del lenguaje, para mejorar las habilidades sociales y de comunicación y eliminar los comportamientos inadecuados. En cuanto a los tratamientos farmacológicos, en la actualidad no existe ninguna medicación destinada a corregir o retrasar el curso de la enfermedad. Por ello, los tratamientos farmacológicos actualmente prescritos tienen como objetivo la corrección de síntomas específicos, que acompañan al núcleo de la enfermedad, y que impiden el funcionamiento del individuo y en general complican la implementación de las estrategias educativas y comportamentales de primera línea. Estos síntomas incluyen agresión, comportamiento de autodestrucción, rituales compulsivos, baja tolerancia a la frustración con reacciones explosivas, hiperactividad, entre otros.

El tratamiento farmacológico actual de ciertos síntomas del autismo toma prestado fármacos que se emplean para ciertas condiciones psiquiátricas y que, sin embargo, también pueden afectar un amplio rango de funciones neurológicas y cerebrales. Si bien la medicación puede mejorar la calidad de vida de

los pacientes, no debe minimizarse la posibilidad de aparición de efectos adversos. Además de la especificidad, otra limitación es la ausencia de previsibilidad en cuanto a la efectividad para cada paciente en particular en el marco de la gran heterogeneidad que presentan estas patologías y la ausencia de información acerca de los beneficios a largo plazo.

En la actualidad, los esfuerzos están destinados a evaluar la utilidad a largo plazo de los fármacos conocidos. Por otra parte, y en la medida en que se avanza en el conocimiento de la neurobiología del desorden autista, surgen posibles nuevos blancos terapéuticos, algunos de ellos se encuentran en fase preclínica y otros en fases clínicas avanzadas.

Tratamientos farmacológicos actuales

A continuación se resumirá la utilidad de diversos fármacos pertenecientes a las principales categorías empleadas y las evidencias que avalan su utilización.

A. Fármacos Antipsicóticos

Este grupo incluye fármacos originalmente desarrollados para el tratamiento de la esquizofrenia. Una nueva generación más segura y mejor tolerada de antipsicóticos, conocida como antipsicóticos atípicos, ha reemplazado el empleo de los fármacos originales como el haloperidol y la clorpromazina. Los antipsicóticos atípicos incluyen a la clozapina, risperidona, aripiprazol, entre otros. Se emplean para el tratamiento de síntomas como la agresión y las conductas de autodestrucción. Los antipsicóticos atípicos poseen un mejor perfil de efectos adversos, ya que presentan un menor riesgo de producir par-kinsonismo en el corto plazo y disquinesias tardías en el largo plazo.

Es también conocido que los antipsicóticos atípicos son efectivos sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia, lo que se ha relacionado con la posibilidad de que brinden beneficios sobre las alteraciones en el comportamiento social presentes en

pacientes autistas. Además, el empleo de estos fármacos para corregir tics (2) permite pensar que pueden ser efectivos sobre las conductas estereotipadas. El mecanismo de acción propuesto es la acción dual de estos fármacos como antagonistas serotoninérgicos y dopaminérgicos (3).

Existen datos en la literatura acerca del uso de la clozapina, olanzapina, aripiprazol, quetiapina y risperidona para el tratamiento del autismo y de otras enfermedades relacionadas. Entre ellas, la risperidona ha emergido como fármaco de primera línea. A continuación se detallan los datos más sobresalientes recogidos de estudios clínicos o reporte de casos.

1. Clozapina

Existen dos reportes que describen el empleo de clozapina, cada uno en dos pacientes autistas. De los cuatro pacientes analizados, se han observado mejoras en tres de ellos. Sin embargo, el alto riesgo de producir discrasias sanguíneas y convulsiones han limitado su uso, ya que además requeriría el monitoreo semanal para descartar la aparición de agranulocitosis (4).

2. Olanzapina

Existen algunos reportes de casos y ciertos estudios clínicos que indican resultados positivos en el tratamiento sintomático del autismo, aunque en la mayoría de los casos se acompaña de incremento de peso (5-8). Pese a ello, su empleo para el tratamiento sintomático del autismo se ha visto opacado por las evidencias que indican la aparición de diabetes en adultos tratados con olanzapina (9).

3. Quetiapina

Un estudio clínico indica baja tolerabilidad y ausencia de eficacia en pacientes autistas (10).

4. Aripiprazol

Este fármaco posee un mecanismo de acción diferente al de los otros antipsicóticos atípicos, ya que

actuaría como un agonista parcial dopaminérgico (11). Un estudio abierto con cinco pacientes indica su efectividad sobre los síntomas de agresión y auto-destrucción ya mencionados (12). Esto ha propiciado el desarrollo de nuevos estudios pilotos que se están llevando a cabo.

5. Risperidona

Múltiples estudios abiertos y reportes de casos así como estudios clínicos doble ciego, randomizados y controlados con placebo indican la eficacia de la risperidona para el tratamiento de síntomas como la agresión y comportamientos de autodestrucción en niños, adolescentes y adultos con autismo (13). Dicha eficacia se ha observado sin necesidad de aumentar la dosis de risperidona. Otra ventaja adicional de la risperidona es que también presenta beneficios sobre el comportamiento estereotipado y la hiperactividad, aunque no se han observado beneficios sobre el núcleo de la enfermedad. En la actualidad se están llevando a cabo estudios clínicos de largo plazo.

B. Fármacos Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)

Este grupo de fármacos incluye a la fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, entre otros. Estos fármacos inhiben selectivamente la recaptación presináptica de serotonina. Aunque de amplia implementación en la práctica clínica para el tratamiento de pacientes con autismo y desordenes relacionados, existen escasos estudios sistemáticos que avalen dicha práctica. Si bien se ha analizado su efecto sobre el comportamiento repetitivo y sobre el score global de la enfermedad, en general su utilización se basa en la búsqueda de una mejoría en las estereotipias.

1. Fluoxetina

Existen algunos estudios clínicos abiertos y algunos estudios mas recientes controlados con pla-

cebo que indican su efectividad para reducir el comportamiento repetitivo en pacientes autistas (14-15). Sorprendentemente, el tratamiento con fluoxetina produjo una ligera mejoría en el score global de la enfermedad (14). Estos estudios muestran también la aparición de hiperactividad, irritabilidad e insomnio, efectos adversos que ameritan el análisis detallado de su implementación. Debido a la aparición de efectos adversos y a que otros estudios no han sido suficientemente robustos para evidenciar las posibles ventajas de la fluoxetina sobre el núcleo de la enfermedad, nuevos estudios clínicos se están llevando a cabo en la actualidad.

2. Fluvoxamina

Existen reportes de casos y estudios clínicos que muestran resultados encontrados (16-17). Si bien algunos de ellos evidencian mejorías principalmente sobre síntomas de agresión, en muchos pacientes las mismas se acompañan de activación que se manifiesta con insomnio, hiperactividad, irritabilidad y agresión. Esto ha desalentado la organización de estudios clínicos posteriores.

3. Sertralina

Algunos estudios clínicos abiertos apoyan su efectividad para el tratamiento de comportamientos repetitivos y de conductas agresivas y de autodestrucción en pacientes con autismo (18-19). Sin embargo, no existen en la actualidad estudios clínicos controlados.

4. Paroxetina

Se han publicado resultados similares a los obtenidos con sertralina (20-21).

5. Citalopram

Un estudio retrospectivo indica que el citalopram sería efectivo para reducir la ansiedad en los pacientes autistas, con el beneficio adicional de mejorar el score global de la enfermedad (22). Nuevos

estudios clínicos se están llevando a cabo para determinar su efectividad sobre el comportamiento re-petitivo.

C. Fármacos estimulantes

Los fármacos estimulantes como las anfetaminas y el metilfenidato se emplean como terapia establecida en pacientes diagnosticados con el desorden de hiperactividad con déficit de atención (ADHD). Coincidentemente, la hiperactividad y los comportamientos disruptivos son síntomas frecuentes en los pacientes diagnosticados con desordenes del espectro autista. Por ello, se ha postulado que estos fármacos podrían ser efectivos para el tratamiento de los mismos. Un estudio clínico multicéntrico indica resultados favorables con el empleo de estos fármacos (23), aunque el riesgo de aparición de efectos adversos es más elevado en estos pacientes que en aquellos con ADHD.

D. Otras terapias

1. Naltrexona

El empleo de este antagonista opioide para el tratamiento del autismo se basa en el papel que los opiodes endógenos desempeñan en el comportamiento social. Los primeros reportes han sido alentadores (24-25) y estudios subsiguientes han tenido efectos modestos sobre la hiperactividad pero carecieron de ventajas sobre el lenguaje y la comunicación (26-28).

2. Secretina

Este péptido gastrointestinal ha sido ampliamente estudiado para el tratamiento del autismo. Se han realizado estudios clínicos controlados con un número elevado de pacientes. Quizás sea el único compuesto del cual se disponga en la actualidad de un estudio sistemático pormenorizado (29, 30, 31, 32). Sin embargo, lamentablemente no se ha observado eficacia alguna (33).

3. Fármacos anticonvulsivantes

Estos fármacos se han empleado en pacientes autistas no solo por la alta frecuencia de convulsiones sino también para mejorar las alteraciones conductuales relacionadas con la agresión presente en estos pacientes. Por ejemplo, el empleo de divalproato de sodio mejora las conductas agresivas y el comportamiento repetitivo en niños y adultos con autismo (34). Por el contrario, el empleo de lamotrigina no ha mostrado ninguna eficacia (35).

Nuevas terapias en estudio

Los principales neurotransmisores excitatorios e inhibitorios del sistema nervioso son el glutamato y el ácido gamma-amino butírico (GABA), respectivamente. A pesar que ambos se encuentran ubicuamente distribuidos en el sistema nervioso central y ello podría indicar su participación en casi cualquier patología en estudio, no ha sido sino recientemente que se le ha prestado atención en el autismo. Se ha postulado que la neurotransmisión GABAérgica estaría disminuida en los pacientes autistas. Esta disminución eliminaría el tono inhibitorio sobre neuronas glutamatérgicas, que generarían una sobrestimulación de ciertas áreas cerebrales a través de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y no NMDA (36). Esta hipótesis está basada en una serie de evidencias neuroanatómicas y neurobiológicas que explican la vulnerabilidad de ciertas áreas cerebrales tales como la corteza frontal, el hipocampo y el cerebelo (37).

Otra hipótesis acerca de los mecanismos neurobiológicos que subyacen al autismo involucra a la señalización intracelular mediada por el ion calcio. Dado que la etiología de la enfermedad tiene un fuerte componente genético y que diversos tipos de alteraciones cromosómicas deberían coincidir en algún punto que permitiera finalmente obtener un fenotipo autista característico, esta vía de señalización presenta un punto de convergencia importante

(38). Se han descrito en pacientes autistas diversas alteraciones en los cromosomas que codifican para los canales de calcio voltaje dependientes (39), para ciertas subunidades del receptor NMDA que es un canal de calcio (40) y proteínas que median la acción intracelular de dicho ion (41).

A partir de estas teorías que postulan como causa del autismo a la existencia de una hiperactivación glutamatérgica mediada por el receptor NMDA, se han estudiado algunos compuestos que podrían modular la actividad de dicho receptor.

1. Amantadina

Este antagonista no competitivo del receptor NMDA fue eficaz para reducir la irritabilidad y el lenguaje inapropiado en un estudio clínico doble cie-go controlado con placebo (42). Además, la droga ha sido bien tolerada.

2. D-cicloserina

Actúa como agonista parcial del sitio de glicina presente en el receptor NMDA. La glicina es un coagonista del receptor. Como agonista parcial, la D-cicloserina actuaría como antagonista en condiciones de hiperactivación glutamatérgica. Un estudio abierto piloto indica que este compuesto sería eficaz para aumentar la respuesta social de los pacientes con desorden autista (43). Solo a dosis elevadas se observaron efectos adversos.

Se sabe que fármacos como el ácido valproico, mencionado anteriormente, las benzodiazepinas y el estradiol, incrementan la neurotransmisión GABAérgica. Por ello se postula que puedan tener alguna utilidad potencial en el tratamiento del autismo.

Es importante resaltar que el tratamiento del autismo basado en la neurobiología de la enfermedad implicaría una intervención temprana, que permitiría interferir antes del establecimiento de las alteraciones del sistema nervioso, y esto a su vez implicaría

quizás la iniciación del tratamiento con anterioridad al diagnóstico. Considerando la imposibilidad de que ello ocurra, de lo dicho se desprende la importancia de encontrar marcadores biológicos que permitieran la implementación de esta estrategia. En ausencia de los mismos, se debe asumir cierta alteración del sistema nervioso al momento de iniciar la terapia, y por ende, el tratamiento debería corregir las mismas aún a expensas de activar mecanismos intracelulares diferentes a los responsables de desencadenar la patología (44). Una clara definición de las metas que se intenta alcanzar con el tratamiento y la estandarización de la manera de medirlas proporcionará y establecerá reglas claras comparables en todo lugar donde se midan.

Tratamiento de la causa de la enfermedad: Importancia de la información

Un estudio recientemente publicado pone en evidencia que además de avanzar en la determinación de las causas de la patología y en el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas es de fundamental importancia la educación e información de los padres de niños autistas. Este estudio muestra una clara relación entre el tratamiento que reciben los niños que padecen la enfermedad y las creencias que sus padres tienen acerca de cuáles fueron las causas asociadas con el desarrollo de la misma. Por ejemplo, aquellos padres que creen que la enfermedad se debe a una experiencia traumática temprana poco probablemente recurren a la terapia comportamental. Aquellos que asocian a la enfermedad con un origen durante la gestación son los que menor número de tratamientos no convencionales emplean. Los que suponen una asociación con ciertas alergias alimentarias emplean mas frecuentemente tratamientos con agentes quelantes o vitaminas. Los padres que creen que la patología se asocia con anomalías cerebrales son más reticentes a emplear vitaminas (45).

Conclusiones

Los estudios clínicos que evalúan el empleo de fármacos antipsicóticos y de ISRS son escasos y de corta duración y en la mayoría de ellos las muestras poblacionales son pequeñas y los síntomas analizados carecen de una definición clara. Además, solo algunos estudios evalúan el efecto de estos fármacos sobre los síntomas que forman el núcleo de la enfermedad. Entre los antipsicóticos atípicos, la risperidona emerge como la más segura y efectiva para el tratamiento de la agresión. Entre los ISRS, varios de ellos podrían ser efectivos para el tratamiento de las conductas repetitivas, pero la fluoxetina y el citalopram parecen aventajarlos en cuanto a que además podrían mejorar el score glo-

bal de la enfermedad. En particular con los ISRS es fundamental la evaluación de la posible aparición de síntomas de activación reportados en algunos estudios, aunque las evidencias no son concluyentes. Estudios clínicos multicéntricos de largo plazo son necesarios para establecer certeramente la eficacia y la seguridad de los ISRS y de los fármacos estimulantes. El conocimiento de las alteraciones funcionales que subyacen a estas patologías permitirá el desarrollo de fármacos más específicos, tendientes a prevenir o retrasar la aparición de la patología. Nuevas terapias enfocadas a corregir el desbalance de las neurotransmisiones excitatoria e inhibitorias en el sistema nervioso central son el desafío actual al que se enfrenta la investigación clínica y preclínica.

Referencias Bibliográficas

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2000.
2. Scahill, L, Leckman, JF, Schultz, RT, Katsoyich, L, Peterson, BS., (2003) A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology* 60(7):1130-1135.
3. Meltzer, HY., (1999) The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 21(2S):106S-115S.
4. Nikolov, R, Jonker, J, Scahill, L., (2006) Autistic disorder: current psychopharmacological treatments and areas of interest for future developments. *Rev Bras Psiquiatria* 28(Supl I):S39-46
5. Horrigan, JP, Barnhill, LJ, Courvoisie, HE., (1997) Olanzapine in PDD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(9):1166-1167.
6. Heimann, SW., (1999) High-dose olanzapine in an adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38(5):496-498.
7. Potenza, MN, Holmes, JP, Kanes, SJ, McDougle, CJ., (1999) Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 19(1):37-44.
8. Malone, RP, Cater, J, Sheikh, RM, Choudhury, MS, Delaney, MA., (2001) Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(8):887-894.
9. Bonanno, DG, Davydov, L, Botts, SR., (2001) Olanzapine-induced diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 35(5):563-565.
10. Martin, A, Koenig, K, Scahill, L, Bregman, J., (1999) Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999;9(2):99-107.
11. Tamminga CA. Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis. *J Neural Transm* 109(3):411-420.
12. Stigler, KA, Posey, DJ, McDougle, CJ., (2004) Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14(3):455-463.
13. McCracken, JT, McGough, J, Shah, B, Cronin, P, Hong, D, Aman, MG, Arnold, LE, Lindsay, R, Nash, P, Hollway, J, McDougle, CJ, Posey, D, Swiezy, N, Kohn, A, Scahill, L, Martin, A, Koenig, K, Volkmar, F, Carroll, D, Lancor, A, Tierney, E, Ghuman, J, Gonzalez, NM, Grados,

- M, Vitiello, B, Ritz, L, Davies, M, Robinson, J, McMahon, D., (2002) Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 347(5):314-321.
14. Hollander, E, Phillips, A, Chaplin, W, Zagursky, K, Novotny, S, Wasserman, S, Iyengar, R., (2005) A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* 30(3):582-589.
15. Cook, EH, Jr., Rowlett, R, Jaselskis, C, Leventhal, BL., (1992) Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31(4):739-745.
16. McDougle, CJ, Naylor, ST, Cohen, DJ, Volkmar, FR, Heninger, GR, Price, LH., (1996) A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53(11):1001-1008.
17. Martin, A, Koenig, K, Anderson, GM, Scahill, L., (2003) Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord* 33(1):77-85.
18. McDougle, CJ, Brodtkin, ES, Naylor, ST, Carlson, DC, Cohen, DJ, Price, LH., (1998) Sertraline in adults with pervasive developmental disorders: a prospective open-label investigation. *J Clin Psychopharmacol* 18(1):62-66.
19. Steingard, RJ, Zimnitzky, B, DeMaso, DR, Bauman, ML, Bucci, JP., (1997) Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 7(1):9-15.
20. Snead, RW, Boon, F, Presberg, J., (1994) Paroxetine for self-injurious behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33(6):909-910.
21. Posey, DI, Litwiler, M, Koburn, A, McDougle, CJ., (1999) Paroxetine in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38(2):111-112.
22. Namerow, LB, Thomas, P, Bostic, JQ, Prince, J, Monuteaux, MC., (2003) Use of citalopram in pervasive developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr* 24(2):104-108.
23. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. *Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. Arch Gen Psychiatry.* 1999 56(12):1073-1086.
24. Panksepp, J, Lensing, P., (1991) Brief report: a synopsis of an open-trial of naltrexone treatment of autism with four children. *J Autism Dev Disord* 21(2):243-249.
25. Campbell, M, Overall, JE, Small, AM, Sokol, MS, Spencer, EK, Adams, P, Foltz, RL, Monti, KM, Perry, R, Nobler, M., (1989) Naltrexone in autistic children: an acute open dose range tolerance trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28(2):200-206.
26. Campbell, M, Anderson, LT, Small, AM, Adams, P, Gonzalez, NM, Ernst, M., (1993) Naltrexone in autistic children: behavioral symptoms and attentional learning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32(6):1283-1291.
27. Kolmen, BK, Feldman, HM, Handen, BL, Janosky, JE., (1997) Naltrexone in young autistic children: replication study and learning measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(11):1570-1578.
28. Feldman, HM, Kolmen, BK, Gonzaga, AM., (1999) Naltrexone and communication skills in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38(5):587-593.
29. Horvath, K, Stefanatos, G, Sokolski, KN, Wachtel, R, Nabors, L, Tildon, JT., (1998) Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Phys* 9(1):9-15.
30. Adrian D. Sandler, AD, Sutton, KA, DeWeese, J, Girardi, MA, Sheppard, V, Bodfish, JW., (1999) Lack of Benefit of a Single Dose of Synthetic Human Secretin in the Treatment of Autism and Pervasive Developmental Disorder. *N Engl J Med* 341:1801-1806.
31. Dunn-Geier, J, Ho, HH, Auersperg, E, Doyle, D, Eaves, L, Orrbine, E, Whiting, S., (2000) Effect of secretin on children with autism: a randomized controlled trial. *Developmental Medicine & Child Neurology* 42 (12), 796-802.
32. Unis, AS, Munson, JA, Rogers, SJ, Goldson, E, Osterling, J, Gabriels, R, Abbott, RD, Dawson, G., (2002) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of porcine versus

- synthetic secretin for reducing symptoms of autism.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 41(11):1315-1321.
33. Sturmeý, P., (2005) *Secretin is an ineffective treatment for pervasive developmental disabilities: a review of 15 double-blind randomized controlled trials.* Res Dev Disabil. 26(1):87-97.
34. Hollander, E, Dolgoff-Kaspar, R, Cartwright, C, Rawitt, R, Novotny, S., (2001) *An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders.* J Clin Psychiatry 62(7):530-534.
35. Belsito, KM, Law, PA, Kirk, KS, Landa, RJ, Zimmerman, AW., (2001) *Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial.* J Autism Dev Disord 31(2):175-181.
36. Farber, NB, Newcomer, JW, and Olney, JW., (1998) *The glutamate synapse in neuropsychiatric disorders.* In O. P. Ottersen, I. A. Langmoen, & L. Gjerstad (Eds), *Progress in brain research* (Vol. 116, pp. 421-437). Amsterdam: Elsevier.
37. Hussman, JP., (2001) *Suppressed gabaergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism.* Journal of Autism and Developmental Disorders 31, No. 2.
38. Krey, JF and Dolmetsch, RE., (2007) *Molecular mechanisms of autism: a possible role for Ca²⁺ signalling.* Current Opinion in Neurobiology 17:112-119.
39. Splawski, I, Timothy, KW, Sharpe, LM, Decher, N, Kumar, P, Bloise, R, Napolitano, C, Schwartz, PJ, Joseph, RM, Condouris, K et al., (2004): *CaV1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism.* Cell 119:19-31.
40. Barnby, G, Abbott, A, Sykes, N, Morris, A, Weeks, DE, Mott, R, Lamb, J, Bailey, AJ, Monaco, AP, (2005): *Candidate-gene screening and association analysis at the autism-susceptibility locus on chromosome 16p: evidence of association at GRIN2A and ABAT.* Am J Hum Genet 76:950-966.
41. Muhle, R, Trentacoste, SV, Rapin, I., (2004): *The genetics of autism.* Pediatrics 113:e472-e486.
42. King, BH, Wright, DM, Handen, BL, Sikich, L, Zimmerman, AW, McMahon, W, Cantwell, E, Davanzo, PA, Dourish, CT, Dykens, EM, Hooper, SR, Jaselskis, CA, Leventhal, BL, Levitt, J, Lord, C, Lubetsky, MJ, Myers, SM, Ozonoff, S, Shah, BG, Snape, M, Shernoff, EW, Williamson, K, Cook, EH Jr., (2001) *Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 40(6):658-665.
43. Posey, DJ, Kem, DL, Swiezy, NB, Sweeten, TL, Wiegand, RE, McDougle, CJ., (2004) *A pilot study of D-cycloserine in subjects with autistic disorder.* Am J Psychiatry 161(11):2115-2117.
44. Bethea, TC and Sikich, L., (2007) *Early pharmacological treatment of autism: a rationale for developmental treatment.* Biol Psychiatry 61(4): 521-537.
45. Roland, M, Dardenne, RM, Al Anbar, NN, Prado-Netto, A, Kaye, K, Contejean, Y, Al Anbar, NN., (2011) *Treating the cause of illness rather than the symptoms: Parental causal beliefs and treatment choices in autism spectrum disorder.* Research in Developmental Disabilities 32:1137-1146.